

# Chronological variation in blood isolates and their susceptibility to various antibiotics

著者	藤田 信一, 吉田 知孝, 尾角 信夫, 松原 藤継
雑誌名	Japanese Journal of Antibiotics
巻	36
号	12
ページ	3399-3404
発行年	1983-12-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14464">http://hdl.handle.net/2297/14464</a>

## 血液分離菌の動向と薬剤感受性

藤田 信一・吉田 知孝・尾角 信夫・松原 藤雄

金沢大学医学部附属病院検査部

(1983 年 7 月 8 日受付)

起炎菌の分離と同定, 更に薬剤感受性の結果により抗生剤を選択することが感染症治療の原則である。しかし, 重症の感染症症例では細菌検査のための材料採取が行われると直ちに起炎菌を推定して抗生剤投与が開始される。この起炎菌不明の時期に適切な抗生剤を選択するためには感染病巣や患者の病態に加えて分離材料別に分離菌の推移と薬剤感受性の動向を把握しておく必要がある。更に近年, 耐性菌の増加が指摘<sup>1-3)</sup>されているが, 耐性菌の分離頻度は薬剤の使用状況, 院内感染の有無等に影響されることから薬剤感受性の集計はできるだけ多くの施設において行われる必要がある。今回は血中分離株を中心にその推移と耐性菌の分離状況について検討したのでその結果を報告する。

## I. 対象と方法

薬剤感受性試験には金沢大学医学部で最近 5 年間に血液培養から分離され, ドライアイスによる急速凍結後 -80°C に保存された菌株を使用した。対象とした菌株は *Staphylococcus aureus* 12 株, *Escherichia coli* 23 株, *Klebsiella* 25 株, *Enterobacter* 10 株, *Serratia* 12 株, *Pseudomonas aeruginosa* 8 株, *Achromobacter xylosoxidans* 16 株, *Bacteroides fragilis* 7 株の計 113 株である。

薬剤感受性は最小発育阻止濃度 (MIC) の測定と 3 濃度ディスク法により同時に行った。MIC 測定は Sulbenicillin (SBPC), Piperacillin (PIPC), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX), Cefotiam (CTM), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Latamoxef (LMOX), Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Lincomycin (LCM) の計 11 剤について行った。菌の接種には  $10^8$  cells/ml の菌液を用いた。材料別の薬剤感受性は入院患者の尿, 喀痰, 膿・滲出液の各材料から *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* をそれぞれ 50 株ずつ無作為に選択し, 3 濃度ディスク法による薬剤感受性結果を集計して行った。なお, 感性和耐性の境界 MIC 値は Manual of Clinical Microbiology の成書<sup>4)</sup>を参考に, GM と LCM では MIC が 12.5 µg/ml 以上を耐性菌, 3.13 µg/ml 以下を感性菌とし, その他の抗生剤では 50 µg/ml 以上を耐性菌, 12.5 µg/ml 以下を感性菌として扱った。但し, *P. aeruginosa* の SBPC ないし PIPC 耐性菌は MIC が 200 µg/ml 以上の菌とした。

## II. 結 果

最近 15 年間の主要血中分離菌の推移を Table 1 に示した。菌種では *E. coli* ついで *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵菌, *S. aureus* の順に分離頻度が高かった。特に, 1980 年以後は *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵菌が分離菌の第 1 位を占めていた。最近分離されたブドウ糖非発酵菌は *A. xylosoxidans* 24 株 (44%), *P. aeruginosa* 7 株 (13%), *Acinetobacter anitratus* 6 株 (11%), *Pseudomonas cepacia* 2 株 (4%), *Pseudomonas putida* 2 株, *Pseudomonas maltophilia* 1 株, *Pseudomonas paucimobilis* 1 株, 同定不能 11 株であつた。

3 濃度ディスク法による薬剤感受性結果と MIC 値との関係を SBPC, PIPC, CET, CPZ, GM, AMK について検討した。SBPC, PIPC, CET, CPZ, AMK の MIC が 50 µg/ml 以上で耐性と判定された菌株の 95% 以上はそれぞれのディスクで (-) ないし (+) と判定された。GM でも MIC が 12.5 µg/ml 以上である菌株の約 93% はディスク法で (-) ないし (+) であつた。一方, MIC の測定から感性菌と考えられる菌株をディスク法で (-) ないし (+) と判定した菌株は SBPC で 1 株 (2%), CPZ で 1 株 (2%) であつた。*P. aeruginosa* に対する SBPC ないし PIPC の MIC が 200 µg/ml 以上である菌株の 91~95% はディスク法で (-) と判定された。逆に, SBPC ディスクで (-) と判定された菌株の 49%, PIPC ディスクで (-) と判定された菌株の 37% は MIC 100 µg/ml 以下であつた。以上の結果からディスク法で (-) ないし (+) と判定された菌株を耐性菌として集計し, 最近 15 年間の耐性菌の分離状況を Table 2 に示した。但し, *P. aeruginosa* の SBPC と PIPC 耐性菌はディスク法で (-) と判定された菌株とした。SBPC や CET 耐性菌の増加は検討した菌種では認められなかったが, GM 耐性 *S. aureus* は最近 5 年間で 6 株 (38%) と有意に増加していた ( $\chi^2$  検定,  $P < 0.01$ )。

Table 3 に最近 5 年間の血中分離菌 113 株の 10 薬剤 (CFX を除く) に対する薬剤感受性を示した。*S. aureus*

Table 1. Organisms isolated from blood culture (1968~1982)

Isolates	Year															Total
	1968	'69	'70	'71	'72	'73	'74	'75	'76	'77	'78	'79	'80	'81	'82	
<i>S. aureus</i>	1*	1	1	1	5	3	1	2	9	2	3	2	3	4	5	42
<i>β-Streptococcus</i>			1	1	1		1	1		1	1		1			7
<i>S. pneumoniae</i>			1				2		1	2	1		1		1	9
<i>E. coli</i>	2	1	5	6	8	8	5	8	7	3	6	7	6	4	4	80
<i>Salmonella</i>	3	1	3	1	1	2	4			2	1	1	1			20
<i>Klebsiella</i>			7	3	7	6	4	3	2	5	6	4	7	6	5	65
<i>Enterobacter</i>																
<i>Serratia</i>	]1	]2	]5	]2		]3	]3	]2	1	3	3	1	5	3	1	]48
<i>Proteus</i>	2	1	1	4	1	1	1		1	1	1	2	2			18
<i>Aeromonas</i>					1			3		2	1	2				9
<i>P. aeruginosa</i>			2	1	4	5	2	2		1	4	2	2	3		28
Glucose-non-fermentative GNR (Other than <i>P. aeruginosa</i> )			2	1	1		2		2	2	2	4	16	13	13	58
<i>Bacteroides</i>			1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	3		3	19
Fungi		1	1	2	1		6		1		1	1	4	5	3	26

\*: No. of strains

Table 2. Antibiotic-resistant isolates from blood culture (1968~1982)

Isolates	Resistant to*	No. of resistant strains No. of strains tested (%)		
		1968~1972	1973~1977	1978~1982
<i>S. aureus</i>	CET	0/8 ( 0)	0/17( 0)	0/16( 0)
	GM	0/8 ( 0)	0/17( 0)	6/16( 38)
<i>E. coli</i>	SBPC	1/3 ( 33)	6/22( 27)	16/27( 59)
	CET	2/22( 9)	5/31( 16)	4/27( 15)
	GM	0/21( 0)	0/31( 0)	0/27( 0)
<i>Klebsiella</i>	SBPC	5/6 ( 83)	8/15( 53)	12/25( 48)
	CET	2/17( 12)	4/20( 20)	5/26( 19)
	GM	0/17( 0)	0/20( 0)	2/26( 8)
<i>Enterobacter</i>	SBPC	2/2 (100)	2/4 ( 50)	2/12( 17)
	GM	0/10( 0)	1/9 ( 11)	0/12( 0)
<i>Serratia</i>	SBPC		3/3 (100)	6/12( 50)
	GM		1/3 ( 33)	5/12( 42)
<i>P. aeruginosa</i>	SBPC**	5/6 ( 83)	2/10( 20)	3/11( 27)
	GM	0/7 ( 0)	1/10( 0)	2/18( 18)
Glucose-non-fermentative GNR (Other than <i>P. aeruginosa</i> )	SBPC		1/5 ( 20)	32/48( 67)
	CET	3/3 (100)	4/5 ( 80)	35/42( 83)
	GM	1/3 ( 33)	0/6 ( 0)	33/48( 69)

\*: Classified as slightly sensitive or resistant by disk method

\*\*: Classified as resistant by disk method, GNR: Gram-negative rods

Table 3. Antimicrobial susceptibility of blood isolates (1978~1982)

Isolates	No. of strains	No. of strains susceptible (resistant) to*									
		SBPC	PIPC	CET	CTM	CPZ	CTX	LMOX	GM**	AMK	LCM**
<i>S. aureus</i>	12	—	—	12( 0)	12( 0)	12( 0)	12( 0)	5( 6)	5( 6)	—	4( 3)
<i>E. coli</i>	23	8(15)	13(9)	20( 1)	23( 0)	23( 0)	22( 0)	23( 0)	23( 0)	23( 0)	—
<i>Klebsiella</i>	25	1(22)	18(4)	19( 4)	25( 0)	24( 0)	25( 0)	25( 0)	22( 2)	25( 0)	—
<i>Enterobacter</i>	10	4( 5)	6(2)	0(10)	7( 2)	9( 1)	10( 0)	0(10)	8( 2)	10( 0)	—
<i>Serratia</i>	12	4( 7)	7(4)	0(12)	4( 7)	7( 3)	12( 0)	12( 0)	8( 4)	8( 3)	—
<i>P. aeruginosa</i>	8	5( 3)**	8(0)**	0( 8)	0( 8)	6( 0)	3( 1)	1( 5)	7( 1)	8( 0)	—
<i>A. xylosoxidans</i>	16	5( 7)	16(0)	0(16)	0(16)	6( 2)	16( 0)	16( 0)	0(16)	0(16)	—
<i>B. fragilis</i>	7	—	—	1( 4)	1( 4)	3( 4)	3( 3)	6( 1)	—	—	4( 2)

\*: Susceptible; MIC ≤ 12.5 µg/ml, Resistant; MIC ≥ 50 µg/ml

\*\*<sub>2</sub>: Susceptible; MIC ≤ 3.13 µg/ml, Resistant; MIC ≥ 12.5 µg/ml\*\*<sub>3</sub>: Susceptible; MIC ≤ 100 µg/ml, Resistant; MIC ≥ 200 µg/ml

Fig. 1. SBPC-resistant strains according to materials

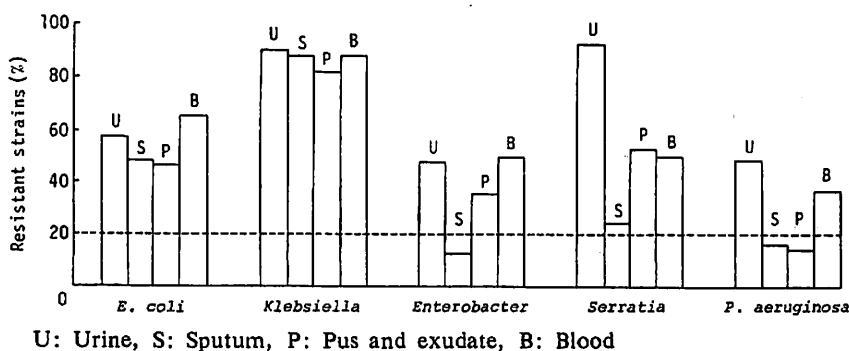


Fig. 2. CPZ-resistant strains according to materials

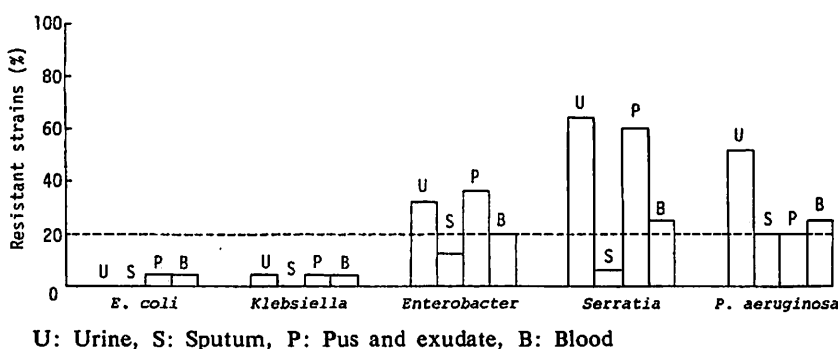


Fig. 3. GM-resistant strains according to materials

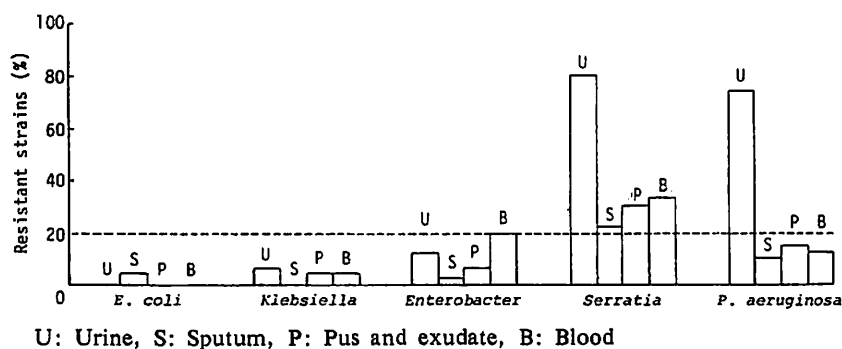
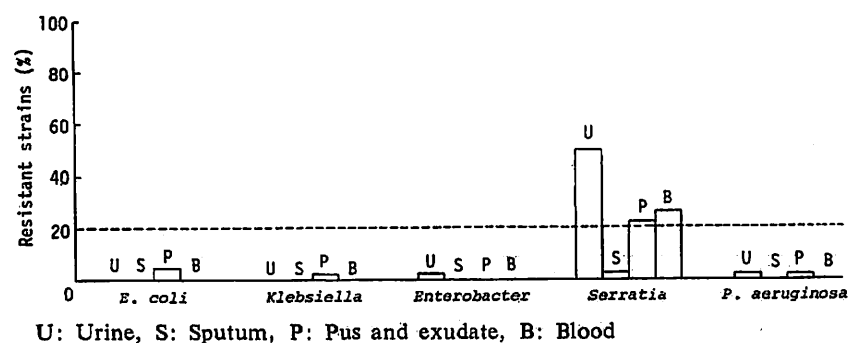


Fig. 4. AMK-resistant strains according to materials



では6株(50%)がLMOXに耐性であったが、他のセフェム系抗生剤にはすべて感性であった。GM耐性 *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* の計5株はAMKに感性であったが、GM耐性 *Serratia* 4株(O抗原4, 2株; 不明, 2株)のうち3株はAMKにも耐性と判定された。*A. xylosoxidans* 16株ではPIPC, CTX, LMOXに耐性の菌株はなかった。なお、*B. fragilis* ではLCM耐性株が2株でこのうち1株はCFXにも耐性であった。

3濃度ディスク法による耐性菌の分離状況を材料別に Figs. 1~4 に示した。*E. coli*, *Klebsiella* では分離材料により耐性菌の分離頻度が異なることはなかった。一方、SBPC耐性 *Serratia* は尿から92%, 喀痰から24%, 膿と血液では約50%であった。CPZ, AMK, GMでもこれらの抗生剤に耐性の *Serratia* は尿から高頻度に分離され喀痰では最も少なかった。*P. aeruginosa* ではSBPC, CPZ, GMの各抗生剤に耐性の菌株は尿から多く分離されたが、それ以外の材料では耐性菌の分離頻度に差はみられなかった。又、喀痰由来株を除くGM耐性 *Serratia* の62~73%はAMKにも耐性であった。

### III. 考 察

*S. aureus* は血液から分離される頻度が減少しているものの、本菌は現在もお敗血症起炎菌として重要視<sup>5)</sup> されている。著者らの15年間の成績でも *S. aureus* の分離頻度が減少しているという傾向は認められなかった。又、本菌による感染症にはイソキサゾリル系ペニシリンや第1世代のセファロスポリン系抗生剤が使用される<sup>6)</sup> が、今回の検討では両系統の薬剤に耐性の菌株はなかった。しかし、上記薬剤と併用して投与されることの多いGM<sup>6)</sup> には半数の菌株が耐性であった。血液以外の材料ではGM耐性 *S. aureus* の増加<sup>1, 2)</sup> が指摘されており本菌の今後の動向が注目される。

敗血症起炎菌の主要菌種は *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* などの好気性グラム陰性桿菌<sup>7)</sup> である。著者らの成績でも同様の傾向であったが、注目すべきは1980年頃より *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の分離が著しく増加していることである。このようなブドウ糖非発酵菌の増加は他の施設<sup>8-10)</sup> でも報告されている。菌種別では *P. aeruginosa* がブドウ糖非発酵菌全体の79%<sup>8)</sup>, 11%<sup>9)</sup>, 25%<sup>10)</sup>, 77%<sup>11)</sup>, *P. cepacia* が5%<sup>8)</sup>, 71%<sup>9)</sup>, 42%<sup>10)</sup>, *Acinetobacter* が7%<sup>8)</sup>, 5%<sup>9)</sup>, 13%<sup>10)</sup>, 11%<sup>11)</sup> を占めている。すでに述べたとおり、最近3年間の成績では *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* はそれぞれブドウ糖非発酵菌の13%, 4%, 11%であり、大部分は *A. xylosoxidans* であった。このようにブドウ糖非発酵菌の種類と分離頻度は施設により著しく異なり、本菌の分離状況については今後更に多くの施設において検討を要すると思われる。

好気性グラム陰性桿菌による重症感染症の治療にアミノグリコシド系抗生剤はまず最初に投与される抗生剤<sup>12)</sup> であることから、本薬剤に耐性の菌株の動向に関心が寄せられている。小林<sup>8)</sup> によると血液からのGM耐性菌は *Klebsiella* 17%, *Enterobacter* 20%, *Serratia* 42%, *P. aeruginosa* 8% の頻度で分離されているがAMK耐性菌は分離されていない。今回経験したGMとAMKに耐性の *Serratia* 3株は1978年に分離され、その後このような耐性菌は分離されていない。血液以外の材料ではGM耐性菌の増加<sup>3)</sup> が報告されているが、著者らの血液分離株の成績では抗生剤に自然耐性である *Serratia* やブドウ糖非発酵菌の分離頻度が増加しているものの、好気性グラム陰性桿菌の耐性化が進んでいるということとはなかった。

*B. fragilis* 感染症にはClindamycin (CLDM), Chloramphenicol, Cefmetazole, CFXが使用される。今回検討した7株のうち2株はLCMに耐性で、このうちの1株はCFX濃度100 µg/mlでも発育が阻止されなかった。米国<sup>13)</sup> におけるCFX耐性(MIC ≥ 16 µg/ml)の *B. fragilis* groupは8%, CLDM耐性菌(MIC ≥ 4 µg/ml)は6%と報告されていることから、検査室における感受性試験が薬剤の選択にきわめて重要と思われた。

材料別の耐性菌分離頻度に関して富岡ら<sup>12)</sup> は血液由来 *E. coli* は他の病原由来株よりも耐性の傾向にあると報告しているが今回の検討ではそのような結果は得られなかった。このように成績が一致しなかった理由は明らかでないが対象とした *E. coli* の由来が異なっていたことも考えられる。一方、GM耐性 *Serratia*<sup>3)</sup> は尿から高頻度に分離されている。著者の成績でも *P. aeruginosa* や *Serratia* は尿由来株に耐性菌が多かったことから、臨床分離菌の薬剤感受性結果を報告する場合には分離材料別の記載が必要と思われた。

### IV. ま と め

1968年から1982年までの期間に血液から分離された菌の年次別推移及び耐性菌の動向について検討した。分離菌として最も多いのは *E. coli* であり、ついで *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, *Enterobacter* と *Serratia*, *S. aureus* の順であった。*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵菌は1980年から著しく増加し、これらの菌の約半数は *A. xylosoxidans* であった。SBPC, CET, GMの感受性に関してはGM耐性 *S. aureus* が有意に増加しているものの、その他の血液由来株では耐性化が進んでいるということとはなかった。GM耐性の9株(*Klebsiella* 2株, *Enterobacter* 2株, *Serratia* 4株, *P. aeruginosa* 1株)のなかで *Serratia* の3株はAMKにも耐性であった。LCM耐性の *B. fragilis* 2株はLMOXに感性であったが、このうちの1株はCFXに耐性であった。

耐性菌の分離頻度は臨床材料により異なっていた。特に、*P. aeruginosa* と *Serratia* でこの傾向が著しく、耐

性菌は尿から最も多く分離され喀痰では最も少なかった。

耐性菌の分離頻度は菌種により、分離材料により、又分離した年代により異なることから、細菌検査では臨床家が適切な治療ができるように基礎的データを常に明らかにしていく必要がある。

## 文 献

- 1) 青木義雄, 小坂 諭: 黄色ブドウ球菌の薬剤感受性の年次的推移の検討。臨床と細菌 9: 477~482, 1982
- 2) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木有宇子, 川上小夜子: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について。第 1 報。臨床検査材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにファージ型について。Chemotherapy 30: 86~95, 1982
- 3) 清水喜八郎: セラチン感染症。新化学療法ハンドブック 2 版 pp. 495~504, 永井書店, 1982 (大阪)
- 4) BARRY, A.L. & C. THORNSBERRY: Susceptibility testing: Diffusion test procedures. Manual of Clinical Microbiology. 3rd ed. pp. 463~474, American Society for Microbiology, 1980 (Washington, D.C.)
- 5) SHAH, M. & C. WATANAKUNAKORN: Changing patterns of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Am. J. Med. Sci. 278: 115~121, 1979
- 6) 小林芳夫: 敗血症。新化学療法ハンドブック 2 版 pp. 329~345, 永井書店, 1982 (大阪)
- 7) 猪狩 淳, 小酒井 望: 最近の血液分離菌の動向と臨床的背景。最新医学 35: 1765~1771, 1980
- 8) 木村郁郎: 敗血症。感染症 pp. 62~78, 永井書店, 1982 (大阪)
- 9) WEINSTEIN, M.P.; L.B. RELLER, J.R. MURPHY & K.A. LICHTENSTEIN: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. Rev. Inf. Dis. 5: 35~53, 1983
- 10) WILKOWSKA, C.J. & P.E. HERMANS: General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin. Proc. 58: 6~13, 1983
- 11) TALLY, F.P.; G.J. CUCHURAL, N.V. JACOBUS, S.L. GORBACH, K.E. ALDRIDGE, T.J. CLEARY, S.M. FINEGOLD, G.B. HILL, P.B. IANNINI, R.V. MCCLOSKEY, J.P. O'KEEFE & C.L. PIERSON: Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981. Antimicrob. Agents & Chemother. 23: 536~540, 1983
- 12) 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博: グラム陰性桿菌敗血症。Modern Media 20: 558~567, 1974

## CHRONOLOGICAL VARIATION IN BLOOD ISOLATES AND THEIR SUSCEPTIBILITY TO VARIOUS ANTIBIOTICS

SHIN-ICHI FUJITA, TOMOTAKA YOSHIDA, NOBUO OKADO  
and FUJITSUGU MATSUBARA

The Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital,  
13-1, Takara-machi, Kanazawa, 920, Japan

Chronological variation in blood isolates obtained from 1968 to 1982 was studied. *Escherichia coli* was the most frequent isolates followed by *Klebsiella* species, glucose-non-fermentative Gram-negative rods (excluding *Pseudomonas aeruginosa*), *Enterobacter-Serratia* group, and *Staphylococcus aureus*. The isolation of glucose-non-fermentative Gram-negative rods, about half of which being *Achromobacter xylosoxidans*, increased greatly in number from 1980.

A total of 113 strains of blood isolates was examined for susceptibility to various antibiotics. Although there was a significant increase in *S. aureus* resistant to GM, these strains were susceptible to cephalosporins. In the 9 strains of GM-resistant aerobic Gram-negative rods (2 strains of *Klebsiella*, 2 strains of *Enterobacter*, 4 strains of *Serratia* and 1 strain of *P. aeruginosa*), 3 strains of *Serratia* species were also resistant to AMK. Two strains of LCM-resistant *Bacteroides fragilis* were susceptible to LMOX, but 1 strain was not inhibited by 100 µg/ml of CFX.

Among the clinical specimens, differences were found in the rate of isolation of resistant strains, particularly in the case of *Serratia* and *P. aeruginosa*. Antibiotic resistant strains were isolated more frequently from urine and the least frequently from sputum.

Since the frequency of isolation of resistant strains varied according to organism, clinical material and year of isolation, microbiological laboratories should develop their own data base from which clinicians can make rational therapeutic decisions.